

## 【教育講演Ⅱ】 Metabolic Kidney Disease とエピジェネティクス

慶應義塾大学医学部・腎臓内分泌代謝内科

伊藤 裕

個体の発生・分化・成長の時間経過のなかで展開される DOHaD において、エネルギー代謝によるエピジェネティクス制御は極めて本質的な事象である。我々は、さまざまな糖・脂肪・アミノ酸代謝経路の中で間断なく生み出される、低分子量の「エネルギー代謝産物」がエピジェネティクス制御因子の活性に必須であることに注目している。**S-アデノシルメチオニン (SAM)** は、**DNA** やヒストンのメチル化においてメチル基供与体となり、**TCA** 回路で生み出されるアセチル **CoA** は、ヒストンアセチル化においてアセチル基供与体となる。また電子伝達系活性に必須の **FAD** やニコチン酸代謝物 **NAD** は、ヒストン修飾酵素の補酵素となる。我々は、これまで、肥満、メタボリックシンドローム、動脈硬化、糖尿病により心血管イベント発症に至る一連の流れを“メタボリックドミノ”と呼称し、一体型の病態として捉えてきた。慢性腎臓病 (**CKD**) はまさに、その中心病態である。そこで、我々は、生活習慣病の重積を基盤とする **CKD** を新たに “**Metabolic Kidney Disease**” と捉えるアプローチを提起している。すなわち、メタボリックドミノの流れにおいて、腎構成細胞の虚血、エネルギー代謝異常の結果生じる腎機能失調に注目し、その中心病態を「エネルギー代謝産物」の動態異常の結果生じるエピジェネティクス変化として捉え、腎臓全体の時空のなかで正確に把握することを目指している。我々は、カロリー制限による寿命延長の責任遺伝子として同定され、細胞内エネルギー代謝センサーであるニコチン酸代謝産物 **NAD** により活性化される脱アセチル化酵素、サーチュイン **Sirt** の糖尿病性腎症における意義を最近明らかにした。糖尿病では、高血糖により、まず尿細管の **Sirt1** 発現が低下しその結果、尿細管からのニコチン酸代謝産物 (**nicotinamide mononucleotide; NMN**) の分泌が減少する。**NMN** の減少によりエピジェネティックな機序により足細胞での **tight junction** 蛋白 **Claudin1** の発現が上昇し、**Podocin**, **Synaptopodin** などスリット蛋白発現低下を来し、糸球体バリア機能が障害されアルブミン尿が出現する。各種細胞のエネルギー代謝障害に伴う「エネルギー代謝産物」の異常をもとに、細胞障害の階層性と時系列をエピジェネティック制御レベルで解析するアプローチは、DOHaD 研究、先制医療の開発において極めて有用であると思われる。